Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Göttingen
Direktor: Professor Dr. H. Martius

Zur biologischen Schwangerschaftsreaktion an infantilen, weiblichen Ratten

nach der Methode von W. Reiprich

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

vorgelegt am 1. 12. 1937

von

Horst Brehme

aus Nordhausen

Carl Nieft, Buchdruckerei und Verlag, Bleicherode am Harz

1938

Dekan: Professor W. Krantz

1. Berichterstatter: Professor E. Wehefritz

2. Berichterstatter: Professor Martius

Tag der mündlichen Prüfung 10. Dez. 1937

Diese Dissertation ist gleichzeitig als Broschüre
im Verlag Carl Nieft, Bleicherode a. H., erschienen

Meinen Eltern!

*

Inhaltsübersicht.

I. Zur Geschichte der biologisch-chemischen Schwangerschaftsdiagnose aus Harn und Serum

II. Die Aschheim-Zondek-Reaktion und ihre bisherigen Modifikationen

III. Die Methode nach W. Reiprich

IV. Eigene Untersuchungen

V. Versuche zur Verbesserung der Reiprichschen Methode mittels Alkoholfällung der Prolane nach Zondek

VI. Schlußbetrachtungen

I. Zur Geschichte der biologisch-chemischen Schwangerschaftsdiagnose aus Harn und Serum.

Die ersten uns bekannten Aufzeichnungen über Versuche, durch die Harnbetrachtung zur frühzeitigen Erkennung der Schwangerschaft zu gelangen, stammen aus dem Jahre 1350 v.Chr., aus der Zeit des ägyptischen Königs Ramses II. Hierüber berichtet uns der große medizinische Papyrus des Berliner Museums u. a. folgendes: „Ein weiteres Erkennungszeichen, ob eine Frau gebären wird oder nicht: Gerste und Spelt, welche die Frau mit ihrem Harn täglich benetzet, wie Datteln und wie Sand, in zwei Beuteln; wenn sie beide wachsen, wird sie gebären, wenn die Gerste wächst, ist es ein Knabe, wenn der Spelt wächst, ist es ein Mädchen, wenn sie nicht wachsen, gebiert sie nicht."

Rund 3000 Jahre später, etwa im Jahre 1697, taucht, wie aus den Aufzeichnungen der „heylsamen Drecksapotheke" hervorgeht, wiederum der Gedanke auf, aus dem verschiedenartigen Wachstum von Weizen und Gerste nach Begießen mit Schwangerenurin das Bestehen einer Gravidität zu erkennen.

Die im Mittelalter geübte Harnbeschau führte zu manchen absonderlichen Angaben. So berichtet Jakobus Rueff 1554 in seinem „Ein schön lustig Trostbüchlein von den Empfenknüssen und Geburten des Menschen": Der Harn ist wyssfarb, aber mit einem trüb obschwimmenden Wülklin zu blasser Farb geneigt usw." und dann „Etliche nemmend den Harn, fassend den in ein Glas, vermachend es drei Tage wohl und gehäb zu, sodaß man solchen Harn durch lynin Tüchlin siget und kleine Thierlin wie kleine Lüsslin darin erscheinend, das soll ein gewiß Zeichen sin der Empfenknüsse."

Ähnliche mystische Vorschläge zur Früherkennung der Schwangerschaft finden sich noch bis zur zweiten Hälfte des 17. Jahrhunderts (Albertus Magnus, Cornelius Solingen, Handbuch der Chirurgie v. 1697).

Als durch die Ergebnisse der modernen Hormonforschung pflanzliche Wuchsstoffe vom Charakter der Sexualhormone bekannt wurden, erschienen die Angaben der Alten in neuem Lichte. Es gingen jetzt verschiedene Forscher, wie Manger von der Würzburger-, Hoffmann an der Heidelberger- und Back an der Budapester Frauenklinik daran, mehr oder weniger umfangreiche Versuche auszuführen,

um die Wirkung des Schwangerenharns auf Keimung und Wachstum verschiedener Getreidearten festzustellen und die Aufzeichnungen der alten Ägypter und der „heylsamen Drecksapotheke" zu überprüfen. Hoffmann konnte in der Tat einen zusätzlichen Wachstumsreiz durch Schwangerenharn auf die Keimung von Roggen und Weizen feststellen. Wir haben inzwischen durch die Arbeiten von Köge erfahren, daß gerade der Gravidenharn im besonderen Maße den pflanzlichen Wuchsstoff Auxin enthält, der in den Koleoptilen der Gramineen seine physiologische Bildungsstätte hat (F. W. Went). Die Feststellungen Hoffmanns sind also offenbar durch diese Anreicherung des Gravidenharns mit den Wuchshormonen zu erklären, ohne daß daraus eine spezifische Wirkung des Schwangerenharns abgeleitet werden könnte. So ist es Manger und Back in analogen Untersuchungen auch nicht gelungen, in befriedigender Weise die im ägyptischen Papyrus aufgezeichneten Befunde zu bestätigen.

Erst mit den fortschreitenden Erkenntnissen in der Biologie und der medizinischen Diagnostik tritt die Suche nach einer chemisch-biologischen Schwangerschaftsreaktion wieder erneut in den Vordergrund. Es mußte sich darum handeln, eine Harn- oder Serumprobe zu finden, die nicht nur für die Gravidität spezifisch sein mußte, sondern neben einer tatsächlichen Früherkennung auch differentialdiagnostische Entscheidungen gestattete.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts erfährt die biologische Schwangerschaftsdiagnostik neue Impulse durch Versuche von Veit und Abderhalden. Beide Untersucher fahndeten nach serologischen und fermentativen Reaktionen. Veit versuchte Ehrlichs Erklärung der Immunität durch die Seitenkettentheorie auch für die Biologie der Schwangerschaft nutzbar zu machen. Abderhaldens Nachweis ging davon aus, daß ein Abbau von Placentaeiweiß durch Fermente des Blutes stattfindet. Beide Methoden, die zwar auf schwangerschaftscharakteristischen Veränderungen des Serums beruhten, konnten sich jedoch infolge ihrer unzureichenden Spezifität als Frühreaktion nicht durchsetzen.

Dasselbe Schicksal erfuhren später, zum Teil noch in jüngster Zeit veröffentlichte Methoden, die zunächst als chemisch-physiologische Reaktionen mit großem Interesse aufgegriffen wurden: Die Histidinreaktion nach Kapeller-Adler und die Methode nach Visher-Bowmann. Wie aus den vielfachen Nachprüfungen hervorgeht, erreichte keine dieser Methoden jene Treffsicherheit, die der Anforderung einer klinisch brauchbaren Schwangerschaftsbestimmung genügte.

II. Die Aschheim-Zondek-Reaktion und ihre bisherigen Modifikationen.

Erst als im Jahre 1928 Aschheim und Zondek, fußend auf den Entdeckungen amerikanischer Forscher, ihre hormonale Schwangerschaftsreaktion veröffentlichten, war das Jahrtausende währende Be-

streben, aus dem Harn die Gravidität zu bestimmen, in Erfüllung gegangen.

Die A.Z.R. beruht bekanntlich auf der Wirkung gonadotroper Hormone, die normalerweise hypophysärer Herkunft sind, aber während der Gravidität in den Chorionzotten der Placenta gebildet werden. Diese auf die Keimdrüsen gerichteten Wirkstoffe werden im Harn der Graviden frühzeitig ausgeschieden und verändern, infantilen Mäusen einverleibt, die Ovarien der Testtiere im Sinne einer überstürzten Reifung.

Über den Wirkungsmechanismus der Hormone des Hypophysen-Vorderlappens (HVL) sind bisher durch die eingehenden Untersuchungen von Zondek und Aschheim die folgenden Tatsachen bekannt. Implantiert man einer infantilen, weiblichen Maus ein Stückchen HVL bzw. Choriongewebe, oder injiziert man ihr Gravidenharn, so zeigt sich zwar schon nach 48 Stunden eine gewisse Hyperämie in den Ovarien, aber eine Follikelproliferation ist im wesentlichen noch nicht vorhanden. Erst etwa 72 Stunden nach der Implantation findet man neben der Hyperämie große Follikel mit Höhlenbildung, häufig auch schon eine Blutung in diese Follikelhöhlen (Blutfollikel) und eine Hyperplasie der Theka interna. Nach 80 Stunden beobachtet man die allmähliche Luteinisierung der Follikel, die sich nach weiteren 20 Stunden zu Corpora lutea umbilden.

Es ist das Schicksal jeder Methode, daß sie von den Nachuntersuchern irgendwelchen Modifikationen unterworfen wird, um sie zu verbessern. Bei der AZR bemühte man sich vor allem, die lange Versuchsdauer abzukürzen. In der Tat ist es ein wesentlicher Nachteil dieser Methode, daß sie einschließlich der histologischen Aufarbeitung der Ovarien 4—5 Tage in Anspruch nimmt.

Zondek selbst hatte bereits kurz nach der Veröffentlichung der Originalmethode Vorschläge zu einer Abkürzung der Reaktionsdauer gemacht. Durch die Ausfällung der prolanführenden Eiweißfraktion mit Alkohol erzielte er eine Anreicherung der Hormone und erreichte somit eine Herabsetzung der Reaktionszeit auf 50—60 Stunden.

Runge, später auch Mandelstamm und Kaplun versuchten, durch intravenöse Einspritzung des Schwangerenharns in die Schwanzvene der Maus die gonadotrope Wirkung zu beschleunigen. Diese Vorschläge haben sich nicht als brauchbare Verbesserungen durchsetzen können.

Mehr Beachtung fanden die Vorschläge zu einer schnelleren Reaktion von Hirsch-Hoffmann. Dieser Autor fand, daß die ersten histologischen Veränderungen am Ovarium bereits nach 36 bis 38 Stunden nachzuweisen sind, indem schon die Vergrößerung der Follikel und Granulosazellen, die luteinöse Umwandlung derselben vom Rande her eine frühzeitigere Entscheidung über den Ausfall der Reaktion zulassen.

Küstner hat versucht, die Reaktion durch Bestrahlen der Mäuse mit Rotlicht zu beschleunigen, wodurch die Prolane aktiviert werden sollen. In ähnlicher Weise ging Nikolaew vor, der jedoch Kaninchen

benutzte und sowohl die Versuchstiere als auch den Harn bestrahlte und angeblich eine merkliche Verkürzung der Reaktionszeit erreichte. Ob sich die Prolane durch Bestrahlung aktivieren lassen, ist z. Zt. noch umstritten und bedarf nicht nur in strahlenbiologischer, sondern auch in diagnostisch praktischer Hinsicht noch der endgültigen Bestätigung.

Als erster hatte der Amerikaner Friedmann empfohlen, nicht infantile Mäuse sondern Kaninchen als Testtiere zu benutzen. Seine Methode besteht darin, daß der Alkoholauszug des Gravidenharns in die Ohrvene des weiblichen Kaninchens gespritzt wird. Dieses Verfahren hat zweifellos den Vorzug, daß man in der Tat bereits nach 24 bzw. 48 Stunden die Reaktion am Ovarium ablesen kann. Die Friedmann'sche Reaktion hat daher von allen Modifikationen, besonders in Amerika, die meiste Anerkennung gefunden. In Deutschland wird sie mit Rücksicht auf die Kostspieligkeit der Versuchstiere nur ausnahmsweise angewandt. Um zu einer schnellen und klaren Diagnose zu gelangen, wird sie jedoch bei Verdacht auf Tubargravidität hin und wieder mit gutem Erfolg herangezogen.

In jüngster Zeit hat Chamoro ein Verfahren ausgearbeitet, das es gestattet, die charakteristische Reaktion, Follikelreifung und Corpus luteum Bildung der unmittelbaren Beobachtung zugänglich zu machen. Er nimmt beim Kaninchen eine Autotransplantation des Ovars in die vordere Augenkammer vor, wodurch nach der Injektion von Schwangerenharn die Vergrößerung der Follikel, die Bildung von Blutpunkten usw. deutlich sichtbar werden soll. Dieses technisch nicht ganz leicht durchführbare Verfahren bedarf noch genauer Nachprüfungen und wird wohl voraussichtlich keine praktische Bedeutung erlangen.

Überblickt man die mannigfach von verschiedenen Forschern empfohlenen Modifikationen, so kann man feststellen, daß bisher trotz aller Bemühungen keine die Originalmethode nach Aschheim-Zondek zu verdrängen vermocht hätte.

III. Die Methode nach W. Reiprich.

Die kurze Betrachtung über die zur Verbesserung der AZR vorgeschlagenen Schwangerschaftsreaktionen hat immerhin erkennen lassen, daß sie stets auf den Nachweis der gonadotropen Wirkstoffe gerichtet waren. Es ist bemerkenswert, daß, wenn man vom Friedmann'schen Kaninchentest absieht, die meisten dieser Versuche an der infantilen Maus angestellt wurden. Erst als Laboratoriumsversuche bekannt wurden, daß die infantile weibliche Ratte empfindlicher auf die Verabreichung der HVL-Hormone anspricht als die weiße Maus, gingen einige Forscher dazu über, diese Tatsache diagnostisch auszuwerten. Systematische Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus dieser gonadotropen Wirkstoffe an der infantilen weiblichen Ratte sind erst von Fels und dann von Reiprich an der Breslauer Klinik ausge-

führt worden Dabei hat sich in der Tat bestätigt, daß die Ratte weit empfindlicher gegenüber prolanhaltigen Urinen reagiert, als dies bei der Maus der Fall ist.

Eine 40-50 g schwere Ratte zeigt bereits 25-30 Stunden nach der ersten Injektion von Gravidenharn die ersten Reifeveränderungen am Ovar. Diese machen sich in einer starken Hyperämie und Vergrößerung der Eierstöcke auf das 2—3 fache gegenüber dem normalen Verhalten eines Kontrolltieres bemerkbar. Mikroskopisch imponieren die Veränderungen als eine aktive Erweiterung und Füllung der Blutgefäße. Die Zellen selbst sind infolge einer mehr oder weniger fortgeschrittenen Luteinisierung stark vergrößert. Es besteht eine Proliferation der Follikel, und gelegentlich soll auch schon nach 30 Stunden eine Bildung von Corpora lutea atretica zustande kommen, die jedoch in der Regel erst nach 50 Stunden auftritt. Ausschlaggebend ist also die frühzeitig in Erscheinung tretende Luteinisierung.

Nicht jede Ratte reagiert auf die gonadotropen Hormone in der eben geschilderten Art. Die Empfindlichkeit der Tiere ist stark vom Alter abhängig. In jüngster Zeit hat H o h l w e g hierüber Versuche ausgeführt und gefunden, daß die Corpus luteum Bildung vom Funktionszustand der Hypophyse abhängt, weil nur bei einem bestimmten Alter des Tieres luteogenes Hormon in optimaler Menge gebildet wird. So kommen bei Tieren unter 19 Tagen nach Injektion von Schwangerenharn keine Corpora lutea zustande, da die infantile Ratte spontan kein luteogenes Hormon bilden kann, während dies jedoch bei der Ratte von 40 g, die etwa einem Alter von 50 Tagen entspricht, durchaus der Fall ist.

Bei Ratten von über 50—55 g besteht, wenn auch in Ausnahmefällen, die Möglichkeit der vorzeitigen Geschlechtsreife, sodaß sie aus diesem Grunde als Testtiere nicht in Frage kommen.

Die gesteigerte Reaktionsbereitschaft infantiler weiblicher Ratten gegenüber den gonadotropen Hormonen und die größere Widerstandsfähigkeit dieser Versuchstiere gegenüber den einverleibten Urinmengen wurden von R e i p r i c h in umfangreichen Voruntersuchungen bestätigt, sodaß sich dieser Autor dazu entschloß, diese Ergebnisse für eine S c h w a n g e r s c h a f t s s c h n e l l r e a k t i o n zu verwerten.

Die neue Schnellreaktion besteht nach den Angaben R e i p r i c h s darin, daß durch Injektion von ca. 8—12 ccm Gravidenharn bei infantilen Ratten im Gewicht von 40—50 g eine enorme Hyperämie und Vergrößerung der Ovarien auf das 3—4 fache zustande kommt, die nach 30—32 Stunden im Vergleich mit den Ovarien eines unbehandelten Kontrolltieres gleichen Gewichts schon makroskopisch auch vom nichterfahrenen Beobachter als positive Schwangerschaftsreaktion abgelesen werden kann.

Das Ziel des R e i p r i c h 'schen Vorgehens besteht also nicht nur darin, die Prolanempfindlichkeit der Ratte auszunutzen, sondern darüber hinaus durch die Erhöhung der zugeführten Urinmenge einen beschleunigten Ablauf der Reaktion zu erreichen. Dadurch also, daß

einer Ratte, deren Ovarium an und für sich empfindlicher reagiert, 5 mal so große Urinmengen einverleibt werden können, wird ein schneller ablaufender Wirkungsmechanismus angestrebt.

Die praktisch diagnostischen Untersuchungen Reiprichs belaufen sich bisher auf 264 Fälle, von denen 130 Graviditäten und 134 Nichtschwangere betrafen. Bei den Schwangerenurinen waren solche vom frühsten Termin der Gravidität, bei denen die letzte Periode 6 Wochen zurücklag, bis zum Ende der Schwangerschaft. Es handelte sich um 5 Fälle von Tubargravidität, 3 von Blasenmole und um einige Aborte. Nach den Angaben Reiprichs traten makroskopisch zweifelhafte Reaktionen in etwa 10% der Fälle auf, weshalb er empfiehlt, 2 Versuchstiere anzusetzen, um das erste nach 30 Stunden und zur Sicherung der Diagnose das zweite nach 48 Stunden zu töten. Hierdurch soll eine zuverlässige Ablesung der Diagnose immer gewährleistet sein. Die Injektion von Nichtschwangerenurin läßt die Eierstöcke unverändert, mit Ausnahme von Urinen Krebskranker, bei denen bekanntlich auch die AZR positiv ausfällt. (Prolan A)

IV. Eigene Untersuchungen.

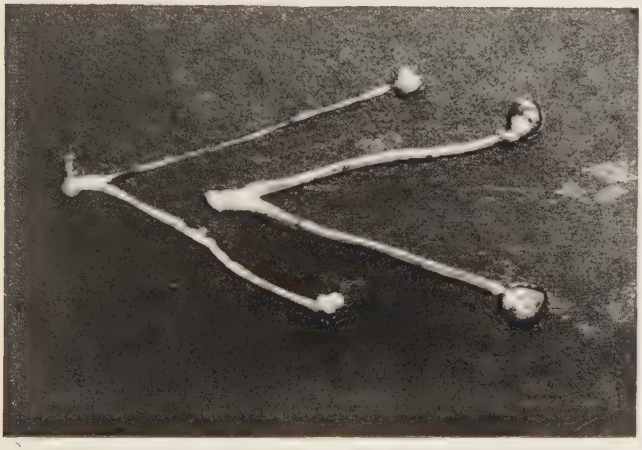
Um uns ein Urteil über die Brauchbarkeit und Zuverlässigkeit der 30-Stundenreaktion bilden zu können, wurden an der Göttinger Frauenklinik Nachuntersuchungen durchgeführt. Auch wir setzten nach Möglichkeit die Versuche parallel zu den diagnostischen Schwangerschaftsbestimmungen nach Aschheim-Zondek an. Wir verwendeten für die Nachprüfung den Urin, welcher der diagnostischen Abteilung des Laboratoriums zur AZR eingesandt wurde. Bis auf die übliche Vorbehandlung der Urine, Filtrieren und Ausschütteln mit Äther, hielten wir uns genau an die von Reiprich angegebene Methode. Zur Erlangung einiger Erfahrung in der Ablesung der positiven Merkmale wurden anfangs noch normale Kontrolltiere angesetzt. Oft genug war es garnicht so leicht, einen eindeutigen Unterschied zwischen den Ovarien einer mit Gravidenharn behandelten Ratte und denen eines Kontrolltieres festzustellen, wie es nach den Angaben Reiprichs scheinen mochte.

An unserem Untersuchungsgut wurden etwa 70 Versuche ausgeführt, die, wie erwähnt, mit diagnostischen Zweckuntersuchungen parallel liefen.

In 54 der Fälle stammten:

30 Urine von Frühgraviditäten
14 Urine von Nichtgraviditäten
8 Urine von Spätgraviditäten
1 Urin von einer Tubargravidität
1 Urin von einer Blasenmole

Von den angeführten 30 Fällen, in denen die Tiere mit Frühgravidenharn gespritzt waren, konnten nach erlangter Übung 28 makroskopisch als positiv gedeutet werden. Dabei zeigten die Ovarien der Ratten 30 Stunden nach der ersten Injektion eine mehr oder weniger deutliche Hyperämie und Vergrößerung. Die Farbe war meist hell- bis weinrot, die Oberfläche infolge der Follikelvergrößerung teilweise höckrig. Die Gefäße an den Uterushörnern traten stark in Erscheinung. Der Uterus selbst war aufgelockert und hyperämisiert. (Abb. I).



A. B.

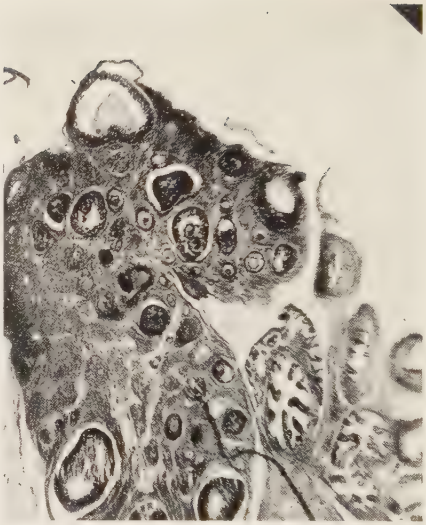
Abb. I.

Ovarien mit Uterus, A. von einer Ratte von 45 g, B. von einer Ratte gleichen Gewichtes, 30 Stunden nach Injektion von 12 ccm Gravidenharn.

In den mikroskopischen Schnitten, die nur einigemale angefertigt wurden — es soll nach den Angaben des Autors schon allein der makroskopische Befund entscheidend sein — zeigten sich reichlich Gefäße und blutige Durchtränkung des ganzen Gewebes, jedoch keine blutgefüllten Follikel. Am meisten aber trat die Proliferation und Vergrößerung der peripheren Follikel zutage. Eine beginnende Luteinisierung war bei der Mehrzahl der Schnitte nur selten deutlich feststellbar. Nur ein einziges Mal hatte schon nach 30 Stunden eine auffallende Gelbkörperbildung stattgefunden. (Abb. II—IV).

Abb. II.

Die mikroskopischen Veränderungen am Ovar einer 45 g schweren Ratte ugf. 30 Stunden nach Injektion von 12 ccm Gravidenharn. Am meisten tritt die Proliferation der peripheren Follikel zutage.



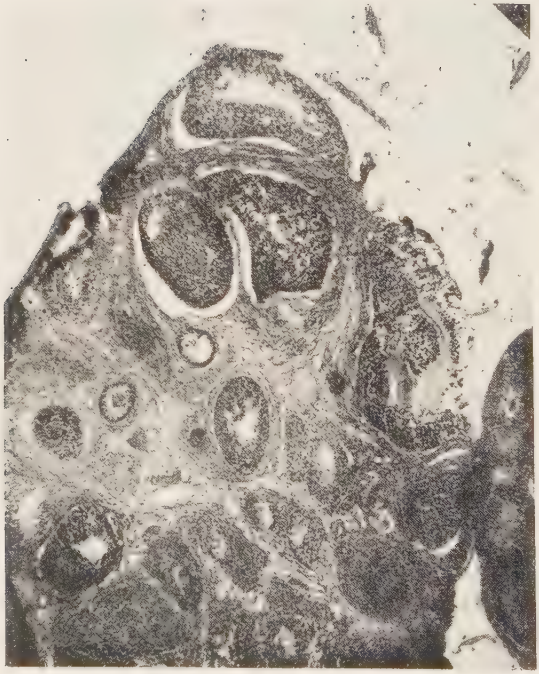


Abb. III.

Schnitt durch das gleiche Ovar wie in Abb. II, stärker vergrößert. Eine beginnende Luteinisierung ist nicht deutlich feststellbar.

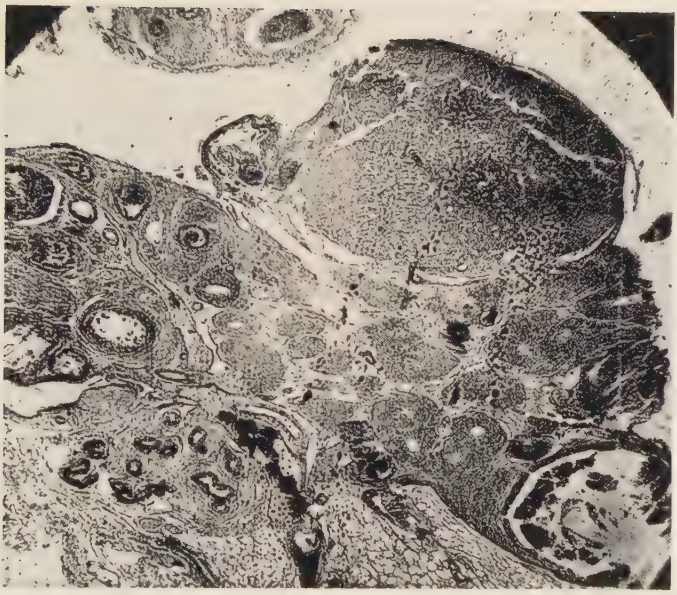


Abb. IV.

Ovar einer 50 g schweren, mit 12 ccm Gravidenharn behandelten Ratte, 30 Stunden nach der ersten Injektion. Eine auffallende Gelbkörperbildung hat stattgefunden.

Unklar war das Ergebnis bei zwei Fällen von Frühgravidität. Nach 30 Stunden war es noch nicht möglich, eine eindeutige Diagnose zu stellen. Hyperämie und Vergrößerung traten nicht scharf hervor. Die Entscheidung, ob die Reaktion positiv oder negativ ausgefallen war, mußte offen gelassen werden, während das Ergebnis der AZR an der Maus durch Bildung von Corpora lutea positiv ausfiel. Die angefertigten Schnitte zeigten leichte Vergrößerung der Follikel, an einzelnen Stellen eine zweifelhafte luteinöse Umwandlung der Zellen.

Ein ähnlicher Fall lag vor unter den Versuchen, die mit Spätgravidenharn durchgeführt wurden. Es handelte sich um eine Gravidität im 6. Monat. Nach dem makroskopischen Befund konnte man ebenfalls keine sichere Diagnose stellen. Es hatte, nur für den Geübten erkennbar, eine leichte Hyperämie eingesetzt. Die Eierstöcke schienen zwar etwas vergrößert, aber im ganzen blieb der Ausfall der Reaktion doch recht zweifelhaft. Auch hier war die AZR stark positiv ausgefallen.

Ein Fehlresultat lieferte ein Versuch mit einem Harn einer Patientin, bei der Verdacht auf Tubargravidität bestand. Die AZR ergab nur Reaktion I, während sich an den Ovarien der Ratte deutliche Hyperä-

mie und Vergrößerung zeigte, ein Befund der nach Reiprich als positiv aufzufassen gewesen wäre. Die klinische Diagnose lautete Adnexentzündung verbunden mit Blutungen. Eine vorgenommene Abrasio ergab keinerlei Anhaltspunkte für irgendeine Schwangerschaft.

Bei einem Harn, der auch wegen Verdachts auf Tubargravidität zum Ansetzen der AZR eingesandt war, kam der Operationsbefund unserer Diagnose zuvor. Nach Ablauf des angesetzten Rattenversuches konnte aber nachträglich ebenfalls an der typischen Veränderung der Eierstöcke der Tiere das Bestehen einer Gravidität bestätigt werden.

Der Urin von 14 Nichtschwangeren hatte in 11 Fällen an den Rattenovarien keinerlei Veränderungen hervorgerufen. Die Organe waren klein geblieben und vor allem nicht sonderlich durchblutet. (Abb. V).

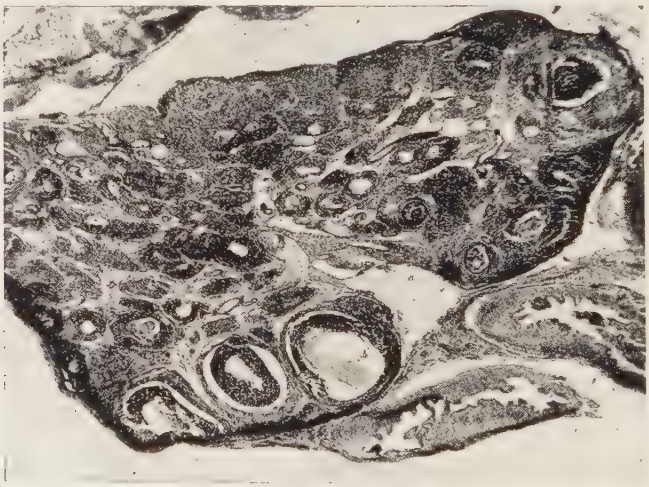


Abb. V.

Ovarium einer 50 g schweren Ratte 30 Stunden nach Injektion von 12 ccm Nichtgravidenharn. Der Schnitt zeigt dieselbe Struktur wie ein normales Ovar von einem gleichalten Tier.

Zwei Versuche aber zeigten Ergebnisse, die, verglichen mit der AZR, als Versager gebucht wurden. Während nach A. Z. zwar eine Veränderung im Sinne der Reaktion I stattgefunden hatte, führte unsere Versuchsanordnung zu einem offenbar positivem Resultat. Die Rattenovarien zeigten in allen Phasen eine Reaktion, die zu der bestimmten Annahme einer Schwangerschaft geführt hätte. Es handelte sich in diesem Falle um die Diff. Diagnose: Tubargravidität oder

Adnextumor. Die Operation hatte interessanterweise eine doppelseitige Luteincyste ergeben.

Im Falle einer Blasenmole zeigte sowohl die AZR wie die Reiprich'sche Methode alle positiven Veränderungen deutlich an.

Fassen wir das Ergebnis der einzelnen Versuche zusammen, so ergibt sich mit der Einschränkung der kleinen Zahl eine Treffsicherheit von rund 90 %. Wir gewannen den Eindruck, daß auch umfangreichere Nachprüfungen das Gesamtergebnis nicht günstiger gestaltet hätten. Aus diesem und auch folgenden Gründen wurden daher die Untersuchungen nicht weiter fortgeführt. Wir hatten uns nämlich davon überzeugt, daß das angegebene Urinquantum von 10–14 ccm weitaus die Toleranz der Testtiere überschritt. Obwohl die Urine durch die Vorbehandlung weitgehend entgiftet waren, gingen $^1/_6$ der Ratten ein. Wir können allein schon wegen dieser hohen Mortalität der Versuchstiere die Originalmethode Reiprichs nicht als empfehlenswert betrachten.

V. Versuche zur Verbesserung der Reiprich'schen Methode mittels Alkoholfällung der Prolane nach Zondek.

Um die massive Urinbelastung und die dadurch hervorgerufene Mortalität der Versuchstiere zu umgehen, lag es nahe, auf das von Zondek angegebene Anreicherungsverfahren mittels Alkoholfällung zurückzugreifen.

In den weiteren 16 Versuchen wurden deshalb die Urine folgendermaßen behandelt:

Ungefähr 65 ccm Urin wurden mit 10%iger Essigsäure bis zur schwach sauren Reaktion angesäuert, filtriert und mit 240 ccm 96%igem Alkohol versetzt. Die Lösung wurde 5 Min. lang geschüttelt, wobei ein weißlich flockiger Niederschlag entstand. Die Lösung blieb etwa eine halbe Stunde lang stehen, um dann zentrifugiert zu werden. Der so gewonnene Niederschlag, der das Hormon enthält, wurde gesammelt und mit 30—50 ccm Äther 3 Min. zur Reinigung geschüttelt. Der Äther wurde abgegossen, und die Fällung in 11–12 ccm Aqua dest. aufgenommen, 5 Min. geschüttelt und zentrifugiert. Der entstandene Bodensatz wurde verworfen, die überstehende Lösung injiziert.

Bei einigen Versuchen mit Nichtgravidenharn wählten wir eine Ausgangsmenge von 150 ccm, die nach den oben genannten Angaben vorbehandelt wurden. Der erhaltene Niederschlag ließ sich gut in 12 ccm Aqua dest. aufnehmen. Davon injizierten wir z. B. 3 Ratten; indem die eine 3, die andere 4, die dritte 5 ccm des gelösten Niederschlags erhielt. Das Ergebnis war bemerkenswerterweise im Sinne Reiprichs eher positiv als negativ anzusprechen, während der abgewartete Mäuseversuch (AZR) in zutreffender Weise negativ verlief. Offenbar war die erzielte Konzentration pro ccm Injektionslösung so groß — sie betrug etwa das 12fache des Nativharns — daß eine

gonadotrope Reaktion im Sinne der Follikelreifung und Hyperämisierung (Prolan A-Wirkung) von vornherein zu erwarten war.

Wir gingen daher bei den weiteren Versuchen von Urinmengen aus, deren gefällter und wieder gelöster Eiweißniederschlag nicht mehr Prolan pro ccm enthielt, als einer äquivalenten Menge des Nativharns entsprach. Unter diesen Umständen blieb die gonadotrope Wirkung von Nichtgravidenharnen aus, sodaß methodisch bedingte Versager nicht mehr zu erwarten waren.

Es wurden nach dieser Modifikation eine große Anzahl von Urinen, darunter auch einige, die zu diagnostischen Zwecken eingesandt waren, untersucht, und die Resultate mit dem Ergebnis der gleichzeitig angesetzten AZR verglichen. Wenn auch dadurch die Mortalität der Versuchstiere fast bis auf 0% herabgesetzt wurde, so konnte jedoch die Treffsicherheit nicht über 91% gesteigert werden.

VI. Schlußbetrachtungen.

Während die AZR nur 1—2% Versager aufweist, hatten wir bei dem gekennzeichneten Verfahren also immer noch eine Fehlerquote von 9%. Diese Fehldiagnosen bezogen sich durchweg auf Harne, die, wie sich später herausstellte, von Nichtgraviden stammten. Der Nachteil des modifizierten Verfahrens, wie auch der Originalmethode nach Reiprich liegt offenbar darin, daß bei der massiven Prolanbelastung der Ratte, schon durch den Follikulinisierungsfaktor A, reaktive Reifungs- und Hyperämisierungseffekte hervorgerufen werden, die den positiven Ausfall der Schwangerschaftsreaktion allzu leicht vortäuschen.

Eine einwandfrei erkennbare Luteinisierung blieb bei den sicher positiven Harnen in vielen Fällen aus. Wir können uns auf Grund unserer Erfahrungen nicht entschließen, weder in der Originalmethode Reiprichs, noch in der von uns versuchten Modifikation einen praktisch-diagnostischen Fortschritt zu erblicken.

Literaturverzeichnis.

Aschheim: Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. (Aschheim-Zondek-Reaktion) S. Karrer, Berlin.

Back: Die Wirkung des Schwangerenharns auf die Entwicklung von Kornfrüchten. Mschr. f. Geb. u. Gyn. 1936/45.

Chamorro: Hormonale Schwangerschaftsdiagnose an Kaninchenei-erstöcken, die in die vordere Augenkammer autoplastisch verpflanzt wurden. Zbl. f. Gyn. 1936/2607.

Hirsch-Hoffmann: Über den Wirkungsmechanismus der Hormone des H. V. L. und die Beschleunigung der biol. Schwangerschaftsreaktion. Zbl. f. Gyn. 1932/655.

Hohlweg: Der Mechanismus der Wirkung von gonadotropen Substanzen auf das Ovar der infantilen Ratte. Klin. Wo. 1936/1832.

Kapeller-Adler: Zur Schwangerschaftsreaktion nach Regine Kapeller-Adler, Inaug. Diss. von E. Klimert, Göttingen 1935.

Nikolaew: Ein Versuch, die hormonale Schwangerschaftsreaktion zu vereinfachen und zu beschleunigen. Zbl. f. Gyn. 1935/2010.

Manger: Untersuchungen zum Problem der Geschlechtsdiagnose aus Schwangerenharn. D. m. W. 1933/885.

Reiprich: Über die Biologie und diag.-ther. Bedeutung der Sexualhormone des H-V-Lappens. Ztschr. f. Geb. u. Gyn. 1934/285. Eine neue Schwangerschafts-Schnell-Reaktion aus dem Harn. Klin. Wo. 1933, 1441.

Visher-Bowmann: Nachprüfung und Vereinfachung der Schwangerschaftsreaktion nach Visher-Bowmann. Friedrich, Mschr. f. Geb. u. Gyn. 1936/211.

Lebenslauf.

Am 24. Dezember 1912 wurde ich als 2. Kind und 1. Sohn des Mittelschullehrers Selmar Brehme in Nordhausen am Harz geboren. Ich besuchte von 1919—1922 zunächst die dortige Mittelschule und kam anschließend auf das Realgymnasium, wo ich am 3. III. 1932 die Reifeprüfung bestand.

Die ersten Semester meines Medizinstudiums verbrachte ich an der Universität in Würzburg und legte daselbst am 30. X. 1934 das ärztliche Vorexamen ab. Im ersten klinischen Semester studierte ich in Köln, im 2. in Rostock, im 3. in Berlin. Die letzten drei Semester weilte ich in Göttingen, wo ich am 12. November 1937 mein Staatsexamen mit „gut" bestand.

Meine Lehrer waren in

Würzburg: Petersen, Wetzel, Neubert, Lubosch, Wöhlisch, Strughold, Ackermann, Hoppe-Seyler, Dimroth, Jander, Harms, Schleip, Burgeff.

Köln: Leupold, Külbs, Held, v. Haberer, Schüller.

Rostock: Curschmann, v. Gaza, Haselhorst, Rosenfeld, Böhmig.

Berlin: Rössle, Hamperl, Sauerbruch, Gohrbandt, Siebeck, Curtius, Bergmann, Weigmann, Wagner, Döderlein, Frieboes, Adam.

Göttingen: Gruber, Hückel, Schoen, Stich, Herlyn, Doering, Bartels, Straub, Brednow, Lucke, Glatzel, Wolf, Martius, Wehefritz, Bickenbach, Beumer, Erggelet, Frey, Schütz, Wagener, Tobeck, Störring, Krantz.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Gierhake für die jederzeit bereitwillige Unterstützung bei den Versuchen herzlichst zu danken.